



УДК 531/534: [57+61]

БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К МОДЕЛИРОВАНИЮ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ШАГ В НАПРАВЛЕНИИ К ПОСТРОЕНИЮ ВИРТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

А.Г. Кучумов¹, Ю.И. Няшин¹, В.А. Самарцев², В.А. Гаврилов², М. Менар³

¹ Кафедра теоретической механики Пермского государственного технического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29, e-mail: kuchumov@inbox.ru

² Кафедра общей хирургии лечебного факультета Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, Пермь, ул. Куйбышева, 39, e-mail: samarcev-v@mail.ru

³ Laboratoire de Mécanique Physique, CNRS UMR 5469 Université Bordeaux 1, 351 cours de la Libération, 33405 TALENCE cedex, Bordeaux, France, e-mail: michel.mesnard@u-bordeaux1.fr
Лаборатория механики и физики, Университет Бордо, Франция

Аннотация. Организм человека вследствие сложной иерархии биологических объектов (молекул, клеток, тканей и органов), образующих взаимосвязанные функциональные системы, является одним из самых затруднительных предметов научного исследования. Технологический прорыв в области диагностики и рассмотрения процессов, происходящих *in vivo*, а также развитие математических моделей сделали доступной возможность получить достоверные симуляции явлений в организме человека в норме и при патологии. К сожалению, вследствие вышеуказанной сложности это лишь отдельные результаты. Однако перед научным сообществом стоит более глобальная проблема – получить новые знания и объединить уже существующие, полученные для отдельных биологических объектов и систем организма, для создания виртуальной модели физиологии человека. Проект «Виртуальный физиологический человек» (*Virtual Physiological Human*), началом которого исторически принято считать ноябрь 2005, объединяет учёных из Европы, США и Австралии. Целями данного проекта являются:

- 1) объяснение и описание физиологических процессов в организме человека, а также патологических состояний и дисфункций;
- 2) идентификация биомаркеров заболеваний для определения точного диагноза;
- 3) разработка инновационных лекарств;
- 4) индивидуальный подход в лечении каждого пациента, основанный на его персональных характеристиках и особенностях организма, для повышения эффективности терапии;
- 5) построение полной виртуальной модели человека.

Целью данной работы является обоснование роли биомеханики в построении модели билиарной системы в рамках проекта «Виртуальный физиологический человек». Модель будет основана на методах вычислительной биомеханики, использовании экспериментальных данных о биологических объектах, входящих в систему, МРТ-снимках, определяющих уникальную анатомию пациента, а также многоуровневом моделировании. В качестве начального этапа в реализации модели в данной работе представлен обзор анатомии билиарной системы, включающей печень, систему желчных протоков, желчный пузырь, сфинктерный аппарат. Рассмотрена гидродинамика желчи в норме; функции печени и её составляющих компонентов на разных уровнях от макро- до нано-. Представлен обзор отдельных работ по биомеханике билиарной системы.

Ключевые слова: билиарная система, печень, многоуровневый подход.

© Кучумов А.Г., Няшин Ю.И., Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Менар М., 2011

Кучумов Алексей Геннадьевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры теоретической механики, Пермь

Няшин Юрий Иванович, д.т.н., профессор, завкафедрой теоретической механики, Пермь

Самарцев Владимир Аркадьевич, д.м.н., завкафедрой общей хирургии лечебного факультета, Пермь

Гаврилов Василий Александрович, ординатор кафедры общей хирургии лечебного факультета, Пермь

Менар Мишель, профессор, заведующий лабораторией механики и физики, Бордо

ВВЕДЕНИЕ

Используемые в медицинской практике математические и компьютерные модели процессов, происходящих в организме человека, являются во многих случаях не просто современными подходами, которые играют вспомогательную роль в клинических условиях, но и необходимым инструментом при планировании и моделировании методик операционного вмешательства и оценке возможных последствий, которые сложно предугадать эмпирически. Поэтому одним из актуальных трендов в современной науке на сегодняшний день является проект «Виртуальный физиологический человек» (*Virtual Physiological Human*) [27]. Данный мультидисциплинарный проект объединяет математиков, биомехаников, физиков, биологов, врачей, биохимиков и других специалистов из Европы, США и Австралии. Целями данного проекта являются:

- объяснение и описание физиологических процессов в организме человека, а также патологических состояний и дисфункций для развития предиктивной медицины;
- идентификация биомаркеров заболеваний для определения точного диагноза;
- разработка инновационных лекарств;
- индивидуальный подход к лечению каждого пациента, основанный на его персональных характеристиках и особенностях организма, для повышения эффективности терапии;
- построение полной виртуальной модели человека.

Спустя пятьдесят лет после открытия Уотсоном и Криком структуры ДНК [29] успехи в молекулярной биологии и клеточной биомеханике повлекли за собой расширение знаний в области генома человека [8, 14], механотрансдукции (передачи внешних механических стимулов в биохимические сигналы на клеточном и субклеточном уровнях) [12, 28], метаболизма [7, 18, 30], изучения эффективности влияния лекарств на системы и органы организма [9]. Данные достижения дали начало новым направлениям медицины, в частности предиктивной (от латинского глагола *praedico* – предсказывать) медицине [15]. Этот раздел науки ставит задачу не совершенствовать методы лечения заболеваний, а научиться предсказывать вероятность их возникновения. На основе индивидуального строения генома человека и особенностей обменных процессов в его организме (метаболизма) предиктивная медицина может дать правильный прогноз в отношении возможного развития определенных болезней или патологических процессов. Основы предиктивной медицины были заложены в работах французского ученого Жана Доссэ (*Jean Dausset*) [10], получившего Нобелевскую премию в 1980 году, которому удалось обнаружить четкую связь между определенным генетическим набором и заболеваниями, имеющими достаточно сложную, неоднозначную природу возникновения (например, бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рак молочной железы, остеопороз) [15]. Это открытие послужило началом для разработки новой методики, позволяющей выявлять варианты сочетаний отдельных участков различных генов, препятствующих развитию болезни или предрасполагающих к ней.

Предиктивная медицина – один из составляющих элементов персонифицированной медицины, направленной на индивидуальное лечение пациента. Важнейшим инструментом персонифицированной медицины должна стать виртуальная модель физиологии человека.

На рис. 1 изображена физиологическая модель организма человека, которая позволяет выделить взаимосвязи между составляющими частями организма на макро- и мезоуровнях. Одним из примеров использования данной модели является анализ

влияния химических веществ на процессы в организме, в частности на скорость секреции веществ или на метаболические процессы, с целью разработки базы данных для дозировки лекарственных средств исходя из индивидуальных данных о пациенте (персонализированная фармакология) [16].

Организм человека вследствие сложной иерархии биологических объектов (молекул, клеток, тканей и органов), образующих взаимосвязанные функциональные системы, является одним из самых затруднительных объектов научного исследования [13].

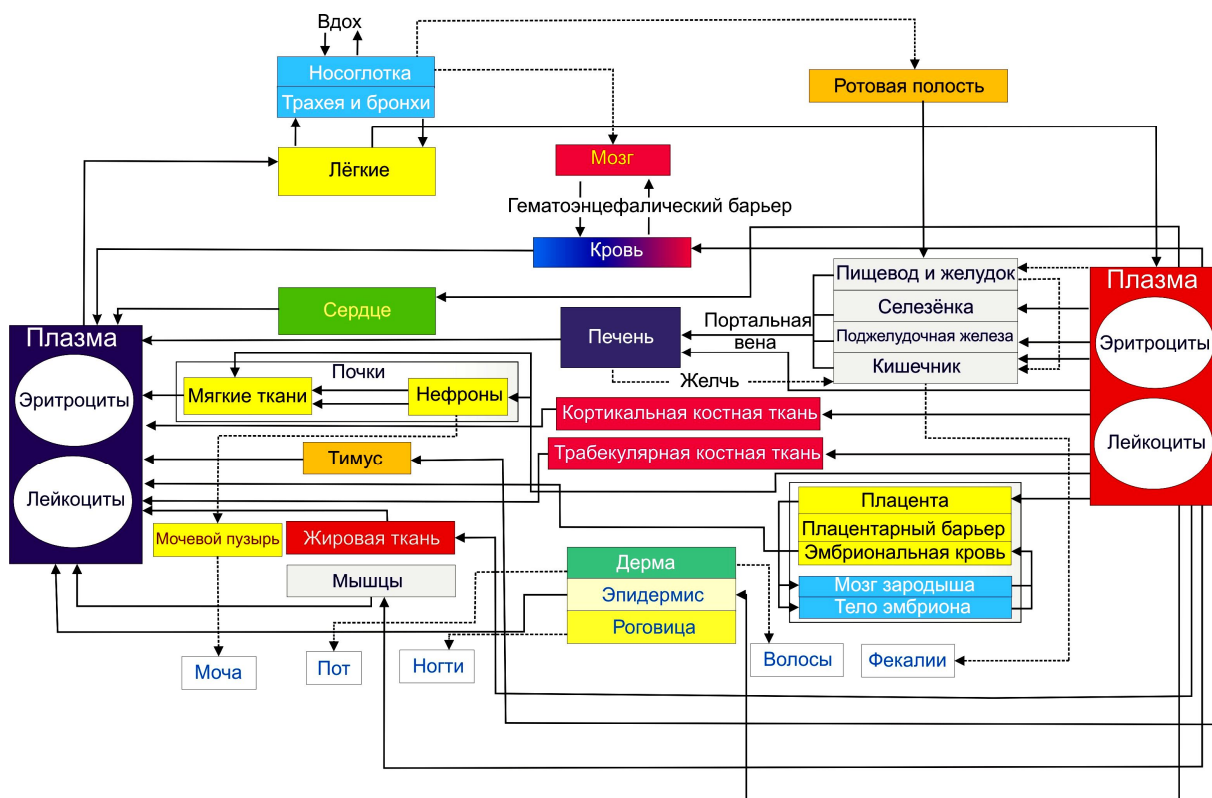


Рис. 1. Фармакинетическая модель физиологии организма человека (*physiologically based pharmacokinetic model of whole-body*) [16]

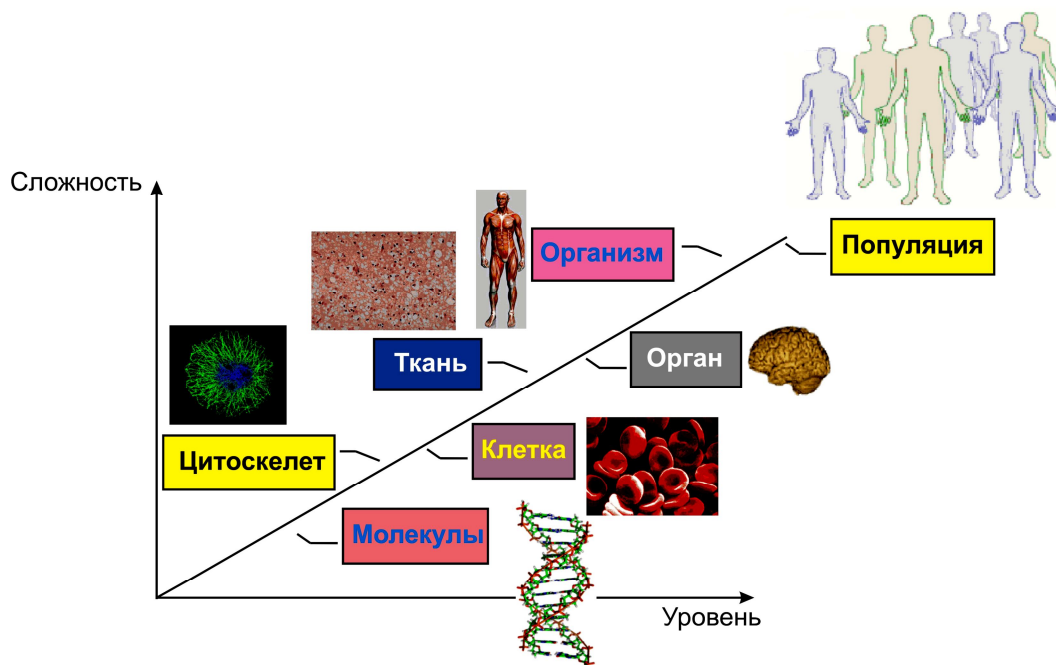


Рис. 2. Многоуровневый подход к построению модели физиологии людей [13]

На рис. 2 изображён многоуровневый подход к построению модели физиологии человека. Ранее было показано, что анатомические единицы тела человека (ткани и органы) обладают комплексной (сложной) гетерогенной структурой (что заключается в нетривиальном взаимодействии между клетками и субклеточными компонентами – цитоскелетом). Сложная структура каждого биологического объекта связана с совокупным механическим, биохимическим, генетическим поведением, определяющим его свойства. Как видно из рис. 2, биологические единицы составляют иерархическую цепочку, которая может быть проанализирована в рамках многоуровневого подхода [13] для установления влияния физиологического поведения отдельных молекулярных объектов на физиологию популяции людей.

В данной работе в рамках многоуровневого подхода описана билиарная система человека. Обосновывается необходимость разработки биомеханической модели, которая будет основана на методах вычислительной биомеханики, использовании экспериментальных данных биологических объектов, входящих в систему, МРТ-снимках, определяющих уникальную анатомию пациента, а также многоуровневом моделировании.

Статья состоит из следующих разделов. В разделе 1 содержатся анатомические сведения о пищеварительной и билиарной системах в целом. Взаимодействие пищеварительной и билиарной систем, в частности, осуществляется посредством секрета печени – желчи, которая поступает в двенадцатиперстную кишку для последующего расщепления жиров. Раздел 2 посвящён биомеханическому анализу печени. Рассмотрена многоуровневая сложная архитектура печени. Описаны функции печени, в том числе секреция желчи (жидкости, играющей важную роль в пищеварении и обменных процессах). В разделе 3 представлен обзор биомеханики течения желчи в желчных протоках и желчном пузыре. Раздел 4 посвящён обзору работ по использованию биомеханического подхода в изучении элементов билиарной системы на различных уровнях.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ И БИЛИАРНОЙ СИСТЕМ

На рис. 3 изображена система пищеварения. При попадании пищи в ротовую полость (1) происходит первичная обработка. С помощью языка (2) пища проглатывается. Далее она проходит по длинному и тонкому пищеводу (3) и попадает в желудок (4), где с помощью соляной кислоты, вырабатываемой этим органом, происходит дальнейшее переваривание. Кислота может растворить белки, однако жиры ей недоступны. Далее пища небольшими порциями попадает в двенадцатиперстную кишку (10), где начинается главная обработка пищи, поскольку в кишку открываются как общий желчный проток билиарной системы (7), так и проток поджелудочной железы (12) [2].

Почти всегда выводные протоки желчной системы и поджелудочной железы открываются в двенадцатиперстную кишку общим отверстием (фатеров сосочек). Деятельность сосочка регулируется сфинктером Одди (11), который может как полностью закрывать отверстие, так и открывать [1, 5].

После того как пища размыта желчью и обработана ферментами, крупные молекулы пищи, а именно белки, жиры и углеводы (сахара) разделяются на составляющие их элементы. По мере продвижения пищи по тонкой кишке (14) эти элементы всасываются клетками. После этого пища поступает в толстую кишку (13). В толстой кишке всасывается вода, а также некоторые другие вещества, например витамины. Когда вода всосалась, непереваренные остатки пищи превращаются в плотные каловые массы. Червеобразный отросток, или аппендикс (15), участия в

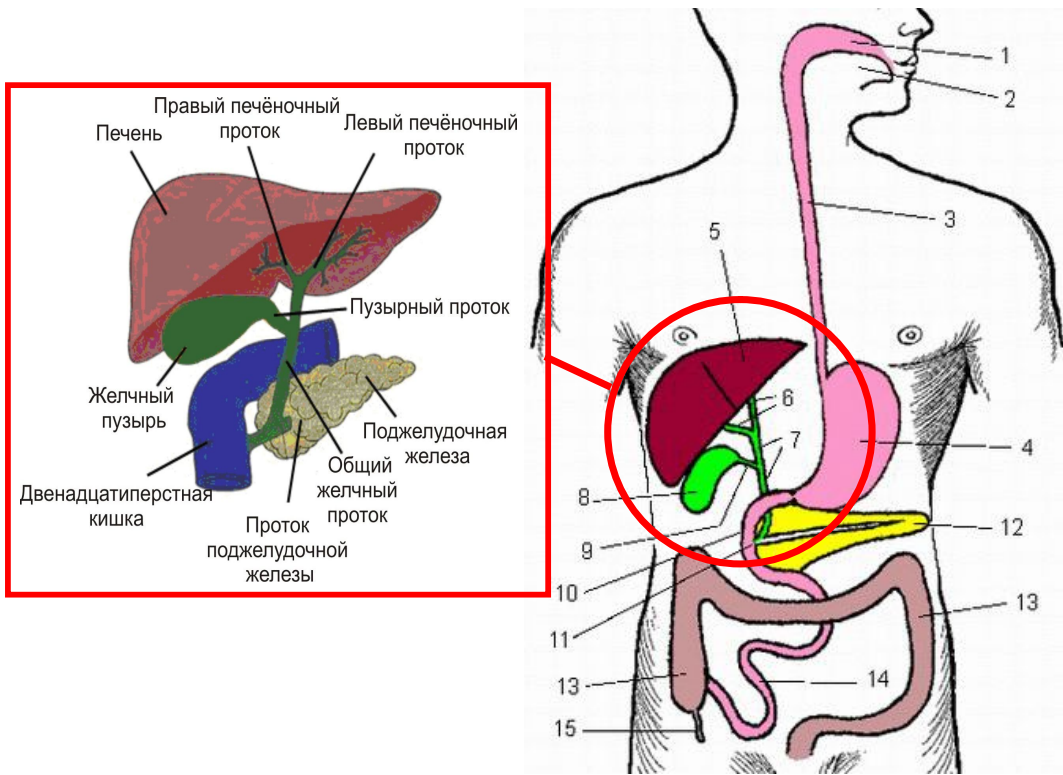


Рис. 3. Схема взаимодействия пищеварительной и билиарной систем: 1 – ротовая полость; 2 – язык; 3 – пищевод; 4 – желудок; 5 – печень; 6 – правый и левый печёночные протоки; 7 – общий желчный проток; 8 – желчный пузырь; 9 – пузырный проток; 10 – двенадцатиперстная кишка; 11 – сфинктер Одди; 12 – проток поджелудочной железы; 13 – толстая кишка; 14 – тонкая кишка; 15 – аппендикс

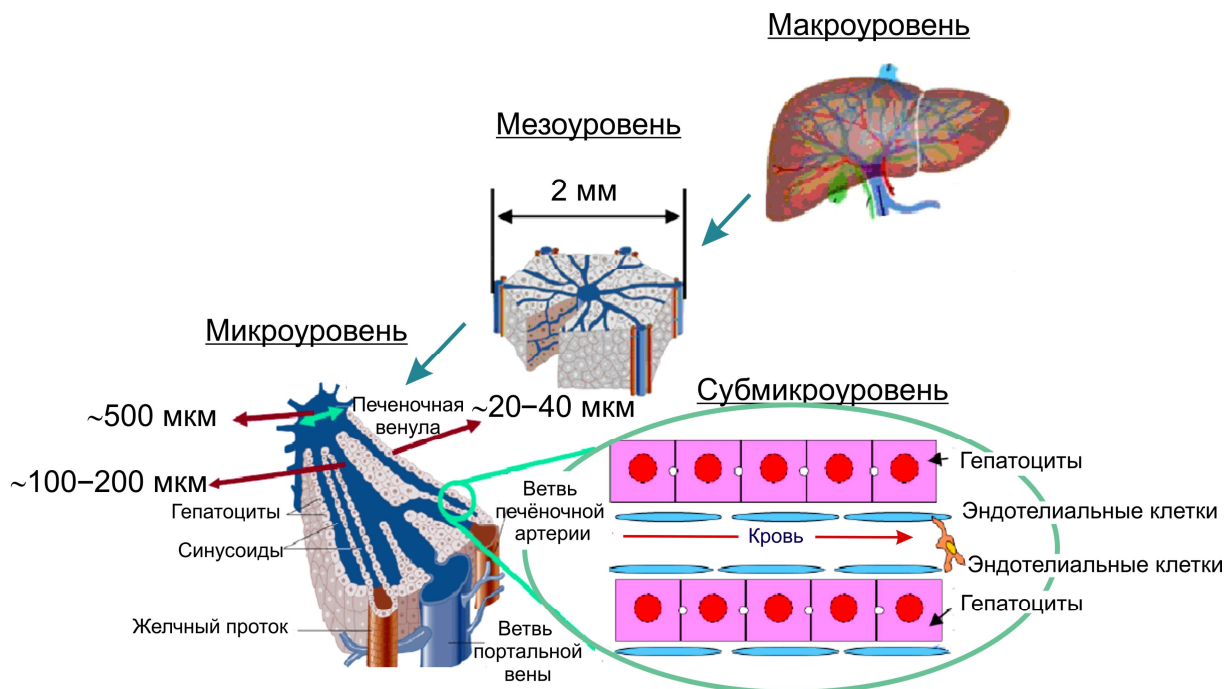


Рис. 4. Многоуровневая архитектура печени

пищеварении не принимает, тем не менее он выполняет другую важную функцию – это орган иммунитета брюшной полости [6, 22].

Билиарная система человека включает в себя печень (5), желчный пузырь (8), желчный тракт (пузырный проток, печеночные протоки и общие желчные протоки) (6, 7), сфинктерный аппарат (11). Рассмотрим элементы билиарной системы подробнее.

ПЕЧЕНЬ

Печень – один из крупных органов в теле человека (рис. 4), участвующий в процессах его жизнедеятельности, которые можно разделить на три категории:

- 1) метаболизм;
- 2) фильтрация и регулирование крови;
- 3) производство желчи.

Ткань печени пронизана двумя системами каналов – порталными трактами и печёночными центральными венозными каналами, которые расположены таким образом, что не касаются друг друга; расстояние между ними составляет 0,5 мм (см. рис. 4). Эти системы каналов расположены перпендикулярно друг другу. Структурной единицей печени на мезоуровне является долька (см. рис. 4), имеющая форму призмы с плоским основанием и плоской вершиной. Общее количество долек в печени равняется примерно пятистам тысячам. Печень получает кровь из печеночной артерии и воротной вены [1, 4]. При вхождении в орган оба сосуда распадаются на долевые, а затем на сегментарные ветви, от последних отходят междольковые вены и артерии, которые вместе с желчными канальцами пронизывают каждую дольку печени. Воротная вена доставляет питательные вещества и венозную кровь из поджелудочной железы и кишечника, а печёночная артерия – артериальную кровь, обогащенную кислородом [6].

Физиология и метаболизм печени

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, липидов, ферментов, витаминов; водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи, детоксицирующая функция. Все обменные процессы в печени чрезвычайно энергоёмки. Основными источниками энергии являются процессы аэробного окисления цикла Кребса и нуклеотиды, выделяющие значительное количество энергии в результате высвобождения фосфатидных связей при переходе аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат.

Детоксицирующая и клиренсная функции печени [2]

Печень участвует в обезвреживании ряда эндогенных токсических продуктов клеточного метаболизма или веществ, поступивших извне. Детоксикации подвергаются вещества, образуемые микробами в кишечнике и через порталную систему попадающие в печень. Это токсические продукты обмена аминокислот – фенол, крезол, скатол, индол, аммиак. Реакции детоксикации осуществляются с помощью ферментов, связанных с гладким эндоплазматическим ретикулюмом и митохондриями.

Некоторые вещества детоксицируются путем включения в синтез веществ, индифферентных для организма или используемых в различных метаболических процессах (включение аммиака в синтез мочевины, нуклеиновых кислот).

Важнейшей реакцией детоксикации является конъюгация, ведущая к инактивированию или повышению растворимости и ускорению выведения образующихся продуктов. Обезвреживание происходит за счет соединения с глюкуроновой или серной кислотой. Химический клиренс крови может осуществляться печенью путем избирательного поглощения вещества из крови и выделения его из организма желчью без химических превращений, например, холестерин может частично выделяться с желчью в неизмененном виде.

Обмен гормонов и витаминов

Стероидные гормоны (например, андрогены и эстрогены) образуются вне печени, но ей принадлежит важнейшая роль в их инактивации и распаде. Именно печень осуществляет ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами. Печень активно влияет на гомеостатическую регуляцию уровня глюкокортикоидных гормонов. Она синтезирует также специфический транспортный белок крови – транскортин, который связывает гидрокортизон, делая его временно неактивным [5].

Обмен ферментов

Все метаболические процессы в печени осуществляются только благодаря содержащимся в гепатоцитах соответствующим ферментам. Синтез ферментов является одной из важнейших функций печени, а динамическое постоянство ферментных констелляций в печени – необходимое условие ее нормального функционирования. Ферменты имеют белковую природу и синтезируются рибосомами [5]. Некоторые ферменты выделяются с желчью или с мочой.

Патологические процессы в печени вызывают различные нарушения ферментативного равновесия в ней и изменение активности ферментов печеночного происхождения в сыворотке крови. Определение активности тех или иных ферментов в сыворотке крови позволяет судить о характере и глубине поражения различных компонентов гепатоцитов [3].

Белковый обмен

Синтез белков в печени осуществляется из свободных аминокислот, приток которых зависит от количественного и качественного состава пищи, активности пищеварительных ферментов, фазы пищеварения и т.д. Колебания поступления аминокислот в нормальных условиях соответствуют суточному циклу активности печеночных клеток.

В печени осуществляются все этапы расщепления белков до образования аммиака и мочевой кислоты, выделяемой затем почками.

Синтез белков и многочисленных ферментов осуществляется в гепатоцитах рибосомами. Большинство заболеваний печени с тяжелыми повреждениями паренхимы сопровождается снижением уровня как альбуминов, так и α -глобулинов. Гипоальбуминемия – один из характерных признаков острой и хронической недостаточности печени.

Углеводный обмен

В печени происходят многочисленные реакции промежуточного обмена углеводов. Особое внимание следует уделить процессу глюкогенеза (формирования глюкозы из аминокислот, лактаты и липидов), а также процессам регуляции глюкозы в крови. Содержание глюкозы в крови превышает норму, поджелудочная железа вырабатывает инсулин, а глюкоза превращается в глюкоген и накапливается в печени. При недостатке в организме питательных веществ или в результате физической активности одним из источников питания служит печеночный гликоген [1].

Жировой обмен

Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ – нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина. Участие печени в обмене липидов тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в распаде жиров в кишечнике. При нарушении образования или выделения желчи жиры в повышенном количестве выделяются с калом. Синтез холестерина в основном происходит в печени

и кишечнике, где образуется более 90% всего холестерина. Печеночные клетки полностью ответственны за удаление избыточного количества холестерина из организма путем выведения как самого холестерина, так и его производных (желчные кислоты) с желчью. Нарушение печеночно-кишечной циркуляции вследствие окклюзии желчевыводящих путей приводит к резкому возрастанию синтеза желчных кислот из холестерина [4, 7].

Пигментный обмен

Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема (небелковой части гемоглобина). Этот процесс является естественной составной частью постоянного обновления красной крови в организме.

Образование, обмен и транспорт билирубина

Билирубин (от лат. *bilis* – жёлчь и *ruber* – красный) – один из желчных пигментов. Билирубин является одним из промежуточных продуктов распада гемоглобина, происходящего в селезёнке, печени и костном мозге [1]. Билирубин содержится в небольших количествах в плазме крови. При затруднении оттока желчи (закупорке жёлчных протоков) и некоторых заболеваниях печени (например, гепатит) концентрация билирубина в крови, а затем и в моче повышается, что вызывает желтуху, а моча окрашивается в характерный тёмный цвет (симптом «моча цвета пива»; нормальный желтоватый цвет мочи также обусловлен билирубином).

Процессы обмена и транспорта билирубина из плазмы в гепатоциты происходят в печеночных синусоидах.

Желчь

Желчь принимает участие в процессах переваривания пищи, а также в регуляции функций желудка и кишечника. Желчь выполняет пищеварительные функции: с ней выводятся экскреты, она участвует в межсуточном обмене. Синтез желчи протекает непрерывно. Она поступает в желчные протоки под давлением 240–300 мм вод. ст. Печень выделяет в сутки около 500–2000 мл желчи, которая состоит главным образом из воды, желчных солей и фосфолипидов. Основные желчные кислоты, хенодезоксихолевая и холевая, синтезируются в печени из холестерина. Желчные кислоты, присутствующие в пище, ингибируют синтез в печени холестерина, но увеличивают его всасывание.

Желчеобразование – многоуровневый процесс, составляющими которого являются: секреция желчи гепатоцитами, экскреция гепатоцитами органических и неорганических компонентов желчи, секреция воды и электролитов эпителиальными клетками желчных протоков, а также реабсорбция воды из первичной желчи эпителием протоковой системы [3].

Различают печеночную (желчь, секретируемая печенью) и пузырную (желчь, меняющая свои свойства вследствие процессов в желчном пузыре) виды желчи.

В табл. 1 представлены концентрации основных компонентов печеночной и пузырной желчи.

В табл. 2 показаны свойства желчи и биомеханические параметры, необходимые для моделирования гидродинамики желчи в билиарной системе.

Гепатоциты

Гепатоциты имеют неправильную многоугольную форму. Средний диаметр клеток – 20–25 мкм. В печени взрослого человека около $250 \cdot 10^9$ гепатоцитов, что составляет приблизительно 60% всех клеток, содержащихся в этом органе (рис. 5).

В цитоплазме хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, участвующая в синтезе белков крови. Метаболизм углеводов связан с гладкой эндоплазматической сетью.

Встречаются пероксисомы, лизосомы, а также различные включения (жировые, пигментные и др.).

Таблица 1

Концентрация основных компонентов печеночной и пузырной желчи [2]

Компонент желчи	Печеночная желчь	Пузырная желчь
Вода, %	98	84
Соли желчных кислот, г%	0,65–1,4	11,5
Холестерин, г%	0,08–0,2	0,3–1,6
Фосфолипиды, г%	0,25	0,35
Билирубин, мг%	12–140	36–630

Таблица 2

Биомеханические параметры желчи и билиарной системы [6]

Параметр	Значение
Суточный объем желчи, мл	500–2000
Плотность желчи, кг/м ³	1020
Кинематическая вязкость желчи, м ³ /с	10 ⁻⁶
Динамическая вязкость желчи, кг/(м·с)	10 ⁻³
Длина общего желчного протока, см	4
Радиус холедоха, мм	2,6
Давление в холедохе, кПа	1,12
Давление в двенадцатиперстной кишке, кПа	0,98
Давление в желчном пузыре, кПа	0,59–1,32

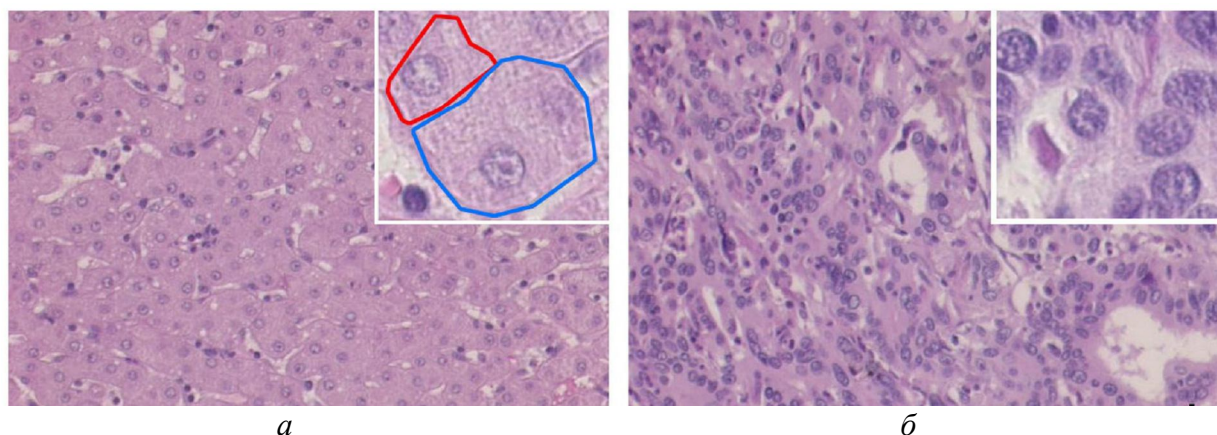


Рис. 5. Влияние внутриклеточных и внешеклеточных стимулов на структуру и морфологию клетки: *а* – клетки печени (гепатоциты), которые имеют многоугольную форму *in situ*; *б* – гепатоциты при помещении в культуральную среду постепенно меняют форму на сферическую [13]

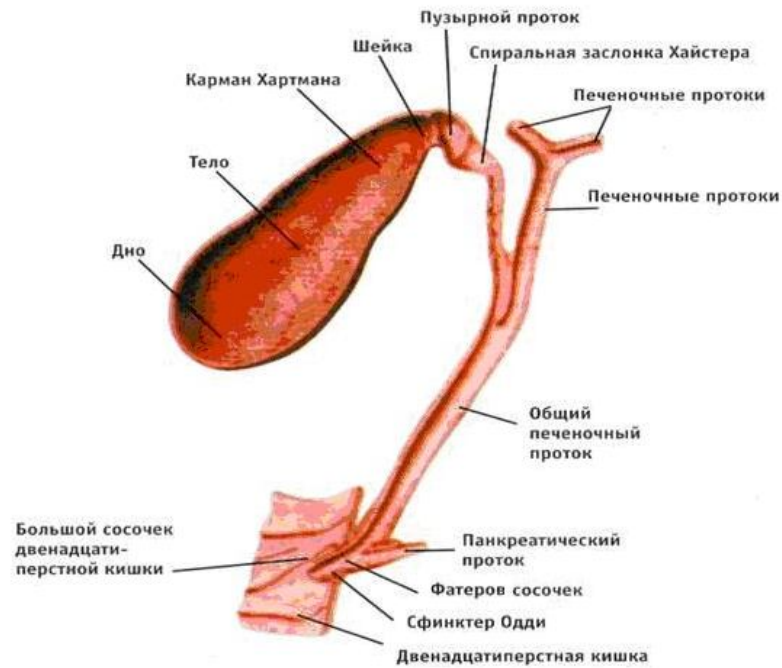


Рис. 6. Система желчных протоков (билиарный тракт) + желчный пузырь + сфинктерный аппарат

Количество включений в гепатоцитах находится в связи с фазами пищеварения. После приема пищи резко возрастает количество гликогена, увеличивается число липидных включений. Для печени характерен выраженный суточный ритм: синтез и выделение желчи интенсивнее происходят днем, а гликоген в большом количестве накапливается ночью. Больше гликогена образуется в клетках, расположенных около центральной вены, а желчи – в гепатоцитах на периферии долики [20].

Гепатоциты выполняют ряд специфических функций, наиболее важными из которых являются:

- мочевиный цикл, в результате которого организм освобождается от избытка продуктов белкового распада, образующихся в кишечнике;
- регуляция метаболизма липидов в связи с их обильным поступлением из пищеварительного тракта;
- продукция билирубина и желчных кислот с последующей секрецией в желчные канальцы.

ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ И ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ

Желчный пузырь

Желчный пузырь – это полый орган, похожий на мешок, имеющий в длину 10 см, который находится в ямке, располагающейся на анатомической границе между правой и левой долями печени. Желчный пузырь имеет дно, тело, воронку и шейку. Дно – это закругленный слепой участок желчного пузыря, который выступает немного за край печени. Тело составляет главную часть желчного пузыря. Шейка представляет собой узкий сегмент желчного пузыря, который расположен между его телом и областью пузырного протока. Воронка, известная также как карман Хартмана, представляет собой небольшой луковичеобразный дивертикул, находящийся на нижней поверхности желчного пузыря. Велика вероятность образования камней в данной области.

Согласно современным исследованиям, накопление желчи в пузыре и его опорожнение – это непрерывные процессы. Переваривание пищи приводит к выделению специального гормона (холецистокинина), который подаёт стимулирующий

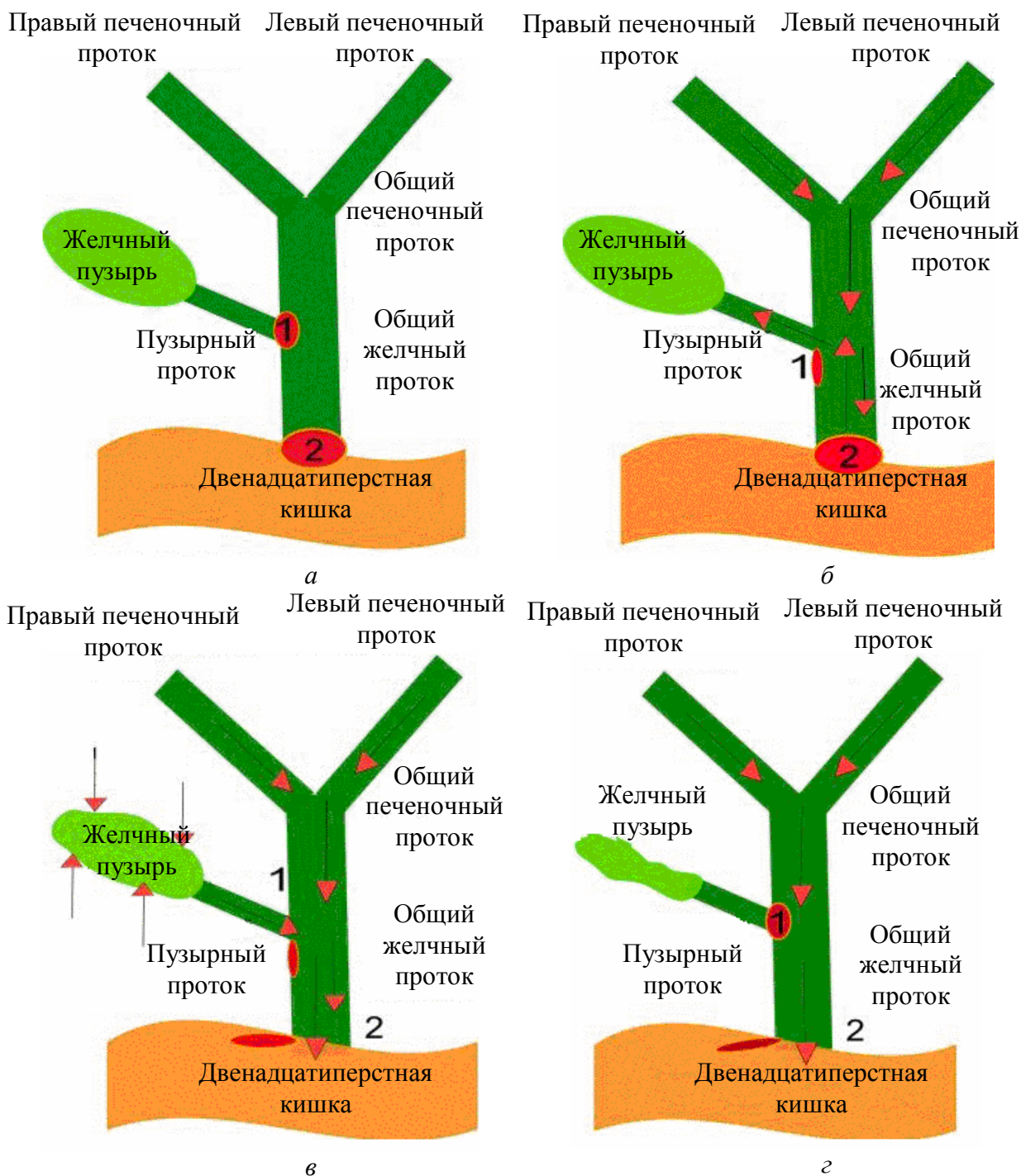


Рис. 7. Система протоков и желчный пузырь: *а* – исходное состояние (сфинктеры 1 и 2 закрыты); *б* – стадия поступления желчи в пузырь (сфинктер 1 открыт, сфинктер 2 закрыт); *в* – движение желчи во время приёма пищи; *г* – течение желчи после опорожнения желчного пузыря

сигнал желчному пузырю для опорожнения. Максимальное опорожнение происходит в течение 90–120 минут после потребления пищи. При сокращении пузыря задействованы элементы нервной системы. Опорожнение желчного пузыря происходит тогда, когда уровень давления внутри желчного протока (связанного с потоком желчи и величиной давления сфинктера) становится выше, чем уровень давления в полости желчного пузыря.

Нарушения моторной функции желчного пузыря могут привести к образованию камней.

Желчные протоки

Общий печеночный проток выходит из ворот печени. Пузырный проток служит продолжением шейки желчного пузыря. Общий желчный проток образуется путем слияния общего печеночного и пузырного протоков.

Билиарный тракт (рис. 6) берет свое начало из небольших внутripеченочных желчных протоков. Правый и левый печеночные протоки выходят из печени и соединяются в воротах, образуя общий печеночный проток, расположенный обычно перед бифуркацией воротной вены и в близком соседстве с правой печеночной артерией. Внепеченочный участок левого протока имеет значительную протяженность. Общий желчный проток обладает протяженностью, составляющей приблизительно 8 см. Он расположен внутри гепатодуоденальной связки, справа от печеночной артерии и впереди воротной вены. Дистальный сегмент общего желчного протока входит в поджелудочную железу. Общий желчный проток открывается в двенадцатиперстную кишку в области фатерова сосочка, отверстия которого окружены сфинктером Одди.

По пути следования желчи из печени в двенадцатиперстную кишку есть несколько сфинктеров, которые предназначены регулировать хранение и использование желчи (рис. 7, а). Желчь вырабатывается печенью постоянно, однако в периоды между приемами пищи из печени она поступает в желчные протоки. При попадании желчи в общий печеночный проток спиральная заслонка Хайстера (обозначенная номером 1) открывается. Одновременно начинает расширяться желчный пузырь, создавая давление, при котором желчь поступает именно в него (рис. 7, б). Желчный пузырь постепенно наполняется, храня желчь до нужного момента. Стенки пузыря всасывают часть воды из желчи, делая ее более густой. Поэтому желчь из печени отличается от той желчи, которая хранится в желчном пузыре: различают «печеночную» и «пузырную» виды желчи.

Когда в желудок поступает пища, происходит открытие клапана 2 и сокращение желчного пузыря. Он сжимается и выталкивает желчь в общий желчный проток. Далее она уже свободно попадает в двенадцатиперстную кишку (рис. 7, в).

Когда пузырь опорожнён, но приём пищи продолжается, клапан 1 закрывается и дальше желчь из печени попадает прямо в двенадцатиперстную кишку и этот процесс продолжается до тех пор, пока в ней есть пища (рис. 7, г).

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Работ, посвященных моделированию отдельных частей билиарной системы, немного. Исследования билиарной системы и реологии желчи с точки зрения биомеханики можно классифицировать следующим образом:

- моделирование микроциркуляции крови в печени [23–25];
- исследование реологических свойств желчи [19, 22];
- моделирование течения желчи в протоке [21];
- экспериментальное исследование печени и выбор адекватного определяющего соотношения, описывающего её механическое поведение [11, 17];
- моделирование взаимодействия литоэкстракторов из сплавов с памятью формы с желчным протоком [3].

Моделирование микроциркуляции крови в печени

Моделированию микроциркуляции крови в печени посвящены работы [23–25]. В работе [24] *Ricken et al.* представили модель перестройки течения крови в синусоидах печени при её повреждении. Синусоиды рассматривались как пороупругая среда. Авторы предполагают, что синусоиды стремятся расположиться в направлении

локального градиента давления. При моделировании нарушения проходимости крови модель способна учесть постепенное выравнивание печени скорости течения, близкого к норме.

В работе *Rani* [23] моделировалась область портальной вены и центральной вены, а также синусоидов, соединяющих эти сосуды. Рассматривалось течение крови как в портальной вене с довольно высоким давлением, так и в центральной вене с меньшим давлением.

В работе *Siggers* [25] разработана математическая модель для оценки микроциркуляции крови в печеночной дольке, которая имеет форму шестиугольной призмы. При решении уравнения Лапласа в области с источниками течения использовался метод конформного отображения.

Исследование реологии желчи

Изучению реологии желчи посвящены работы [19, 22]. В работе [22] исследовалась плотность желчи в желчном пузыре, которая лежит в пределах 965,9–1014 кг/м³, что близко к значению плотности воды при температуре +20 °С. Однако величина динамической вязкости желчи в желчном пузыре колебалась в пределах от 1,77 до 8 мПа·с, что значительно отличается от показателя воды. *Jungst et al.* [19] экспериментально показали, что вязкость желчи, взятой из желчных протоков (0,2 мПа·с), значительно меньше значения у пациентов с желтыми холестериновыми камнями (5 мПа·с) и коричневыми пигментными камнями (3,5 мПа·с).

Моделирование течения желчи в протоках

Моделированию течения желчи в протоках посвящены работы исследователей из Шеффилда [21, 22]. В работе [21] приведены результаты решения одномерной и трёхмерной задач течения желчи как неньютоновской жидкости в упругом желчном протоке с учётом и без учёта влияния стенок протока. Однако недостатком работы являлось идеализированное рассмотрение протока без учёта сфинктеров и реальной структуры стенок протоков, которые имеют анизотропные свойства, поскольку механические свойства желчных протоков обусловлены растяжением образующих соединительную ткань стенки протоков волокон коллагена и эластина [16].

Экспериментальное исследование печени и разработка определяющего соотношения

Экспериментальному изучению механического поведения печени *ex vivo* с помощью метода индентирования с целью изучения свойств данного органа и разработки определяющих соотношений при проведении виртуальных операций посвящены работы [11, 17]. В работе [17] эксперимент проводился на специальной установке с системой перфузии для обеспечения условий, близких к физиологическим. К исследуемому образцу печени, взятой у свиньи, подвели два резервуара с артериальной и венозной кровью, которые поступали в печень при определённых давлениях, как указано на рис. 8. В результате индентирования была получена кривая сила–перемещение. Далее проводился анализ выбора определяющего соотношения для адекватного описания экспериментальных данных. Рассматривались двухфазная пороупругая модель [26] и вязкоупругая модель.

Двухфазная пороупругая модель

В двухфазной модели напряженно-деформированное состояние твёрдой фазы описывается энергией деформации, выраженной в виде полинома второго порядка

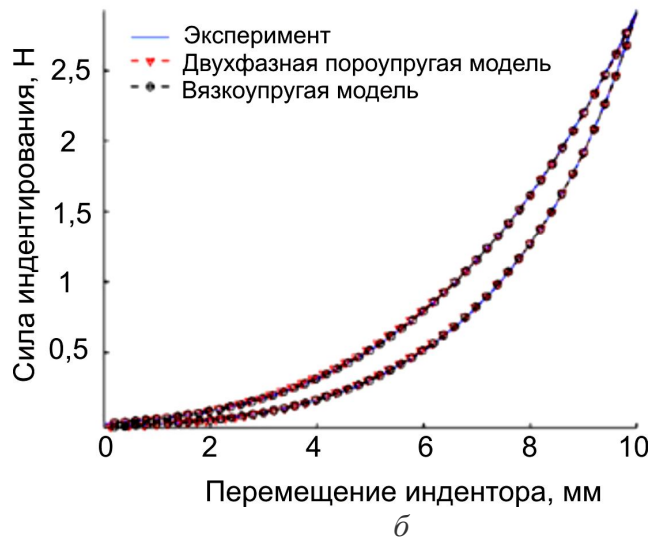
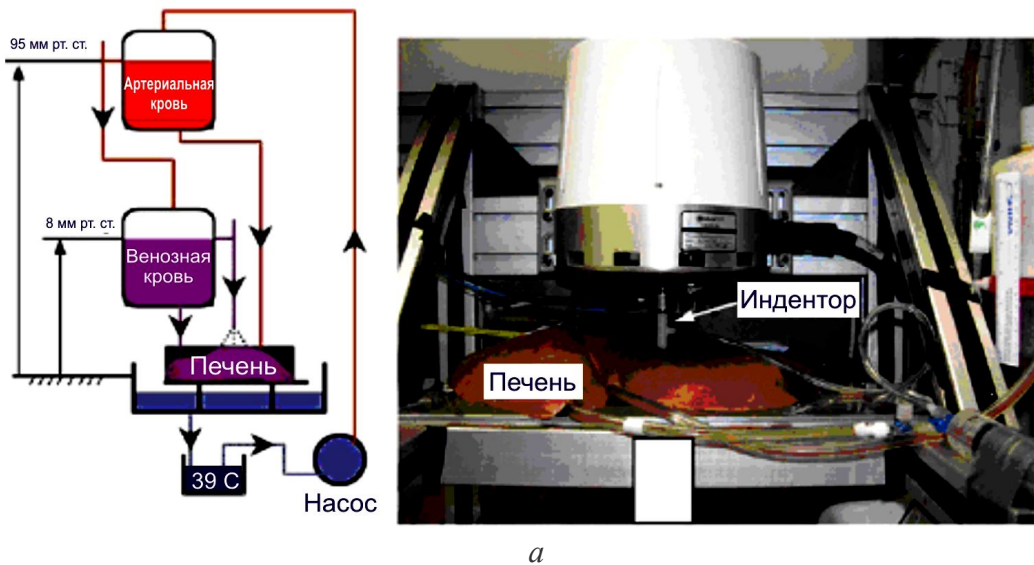


Рис. 8. Изучение механического поведения печени: *а* – экспериментальная установка; *б* – сравнение результатов моделей с экспериментом

$$U = C_1(I_1 - 3) + C_2(I_1 - 3)^2 + \frac{1}{D_1}(J_{el} - 1)^2, \quad (1)$$

где C_1 , C_2 , D_1 – параметры материала, I_1 – первый инвариант тензора деформации, J_{el} – шаровая часть тензора деформации.

Механическое поведение жидкой фазы описывается законом Дарси:

$$\mathbf{q} = -k\nabla P, \quad (2)$$

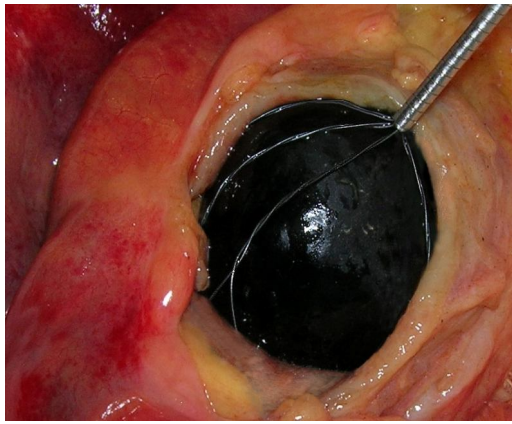
где \mathbf{q} – скорость фильтрации, k – коэффициент фильтрации, ∇P – градиент давления.

Вязкоупругая модель

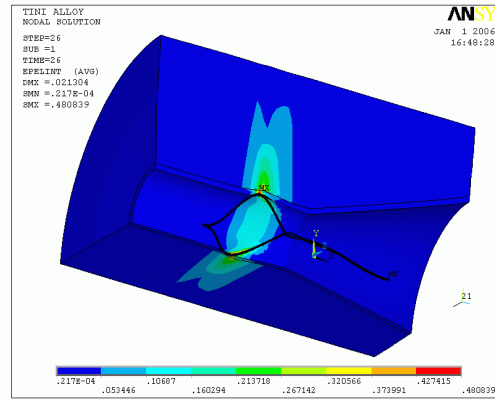
Вводится потенциал энергии деформации, аналогичный (1), однако рассматривается модуль сдвига в виде

$$G(t) = G_0(g_\infty + g_1 e^{-\frac{t}{\tau}}), \quad (3)$$

где G_0 – мгновенный модуль сдвига, g_∞ – равновесный модуль сдвига, g_1 – относительная амплитуда релаксации, $g_1 = 1 - g_\infty$, τ – время релаксации.



а



б

Рис. 9. Литоэкстрактор из материала с памятью формы: *а* – операция по удалению черного пигментного камня (холедохолитотомия); *б* – распределение полей деформаций в стенке протока при взаимодействии с экстракторами из нитинола

Далее проводилась идентификация параметров, входящих в модели. На рис. 8 показано сравнение результатов расчёта с экспериментом.

В работе [11] производились механические испытания мягкой ткани печени на растяжение, сжатие и чистый сдвиг. Были предложены две модели:

- гиперупругая модель для изотропного несжимаемого материала;
- модифицированная модель Огдена.

Было показано, что обе модели способны описывать нелинейное поведение мягкой ткани в опытах на растяжение–сжатие и дают довольно хорошее приближение в опытах на чистый сдвиг.

Моделирование взаимодействия литоэкстракторов из сплавов с памятью формы с желчным протоком

В работе [3] была показана возможность удаления камней в билиарной системе с использованием нитиноловых литоэкстракторов (рис. 9, *а*). Для удаления конкрементов брали литоэкстрактор из никелида титана, охлаждали его, затем деформировали бранши корзины для удобного введения в пузырь проксимальнее камня. Производился захват камня (конкремента), далее при нагревании бранши возвращали первоначальную форму и обхватывали конкремент. После захвата конкремент удалялся из желчных путей. Результаты удаления конкрементов оказались во всех случаях успешными и подтвердили эффективность использования литоэкстракторов из сплава с памятью формы в лечении холелитиаза.

В работе также представлен биомеханический анализ взаимодействия экстракторов (рис. 9, *б*), использующихся для удаления камней, со стенками желчных протоков. На основе анализа напряженно-деформированного состояния, полученного в ходе компьютерного моделирования, было определено, что контактные давления литоэкстракторов из никелида титана в несколько раз меньше по сравнению с устройствами из медицинских сталей. Биомеханический анализ позволил выявить факторы билиарной боли и уменьшить риск их возникновения при интраоперационных вмешательствах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построение полной модели физиологии человека является актуальной задачей биомеханики. Модель должна основываться на результатах применения МРТ-снимков, определяющих уникальную анатомию пациента, а также многоуровневом моделировании, которое должно учитывать поведение организма человека на мелких и крупных уровнях. Основными целями проекта «Виртуальный физиологический человек» являются персонафицированная диагностика и предсказание поведения

организма при операционном вмешательстве в случае патологии. В данной работе представлен подход к биомеханическому описанию функционирования билиарной системы. Рассмотрены элементы билиарной системы (печень, желчные протоки, желчный пузырь). Отдельный раздел посвящён результатам, полученным в ходе биомеханических исследований отдельных элементов билиарной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. – М.: Медицина, 1998. – 208 с.
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
3. Муслев С.А. Обоснование и применение сверхэластичных литоэкстракторов в комплексном лечении холангиолитиаза: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2008. – 48 с.
4. Панин Л.Е., Костина Н.Е., Шестопалова Л.В. Нарушение обмена билирубина и развитие гипербилирубинемий у новорожденных крысят под влиянием несимметричного диметилгидразина // Биохимия и молекулярная биология. – 2005. – № 4 (118). – С. 8–15.
5. Решетняк В.И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз печени. – М.: Красная площадь, 2003. – 142 с.
6. Самарцев В.А. Пути улучшения хирургического лечения холелитиаза у групп высокого операционного риска: оптимизация методов диагностики, этапного эндоскопического и малоинвазивного лечения, прогнозирование и профилактика осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2005. – 38 с.
7. Coleman R. Biochemistry of bile secretion // *Biochem. J.* – 1987. – No. 244. – P. 249–261.
8. Cortesea R., Krispina M., Weissa G., Berlina K., Eckhardt F. DNA methylation profiling of pseudogene-parental gene pairs and two gene families // *Genomics.* – 2008. – Vol. 91, No. 6. – P. 492–502.
9. Csermely P., Agoston V., Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design // *Trends in Pharmacological Sciences.* – 2005. – Vol. 26, No. 4. – P. 178–182.
10. Dausset J. The cultural impact of scientific innovations. Predictive medicine and its sociological impact. – URL: <http://unesdoc.unesco.org/images/0006/000678/067814eb.pdf>.
11. Gao Z., Lister K., Desai J. Constitutive modeling of liver tissue: experiment and theory // *Ann. Biomed. Eng.* – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 23–37.
12. Godin L.M., Suzuki S., Jacobs C.R., Donahue H.J., Donahue S.W. Mechanically induced intracellular calcium waves in osteoblasts demonstrate calcium fingerprints in bone cell mechanotransduction // *Biomechan. Model. Mechanobiol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 391–398.
13. Grizzi F., Chriva-Internati M. The complexity of anatomical systems // *Theoretical Biology and Medical Modelling.* – 2010. – Vol. 14, No. 1. – P. 1–9.
14. Hansen T.F., Garm-Spindler K., Andersen F., Lindebjerg J., Brandslund I., Jakobsen A. The predictive value of genetic variations in the vascular endothelial growth factor A gene in metastatic colorectal cancer // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2011. – Vol. 11. – P. 53–60.
15. Hizel C., Gök S., Sardaş S., Bernard-Gallon D., Maugard C., Genç E. Personalized and predictive medicine in Turkey: a symposium report of the Istanbul working group on personalized medicine // *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2009. – Vol. 7. – P. 297–301.
16. Ierapetritou M., Georgopoulos P., Roth C., Androulakis I. Tissue-level modelling of xenobiotic metabolism in liver: an emerging tool for enabling clinical translational research // *CTS Journal.* – 2009. – Vol. 2, No. 3. – P. 228–237.
17. Jordan P., Socrate S., Zickler T.E., Howe R.D. Constitutive modelling of porcine liver in indentation using 3D ultrasound imaging // *J. of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* – 2009. – Vol. 17, No. 2. – P. 192–201.
18. Julian R. Production and growth related disorders and other metabolic diseases of poultry // *The Veterinary Journal.* – 2005. – Vol. 169. – P. 350–369.
19. Jungst D., Niemeyer A., Müller I., Zundt B., Meyer G., Wilhelmi M., del Pozo R. Mucin and phospholipids determine viscosity of gallbladder bile in patients with gallstones // *World J. Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 7, No. 2. – P. 203–207.
20. Lee J., Boyer J. Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders // *Seminars in liver disease.* – 2000. – Vol. 20, No. 3. – P. 373–381.
21. Ooi R.C., Luo X.Y., Chin S.B., Johnson A.G., Bird N.C. The flow in the human cystic duct // *Journal of Biomechanics.* – 2004. – Vol. 37 – P. 1913–1922.
22. Ooi R.C. Modelling flow of the bile in the human cystic duct. PhD thesis. – University of Sheffield, 2004.
23. Rani H., Sheu T., Chang T., Liang P. Numerical investigation of non-Newtonian microcirculatory blood flow in hepatic lobule // *J. of Biomechanics.* – 2009. – Vol. 39, No. 3. – P. 551–563.

24. Ricken T., Dahmen U., Dirsch A. A biphasic model for sinusoidal liver perfusion remodeling after outflow obstruction // *Biomech. Model. Mechanobiol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 435–450.
25. Siggers J.H., Bonfiglio A., Leungchavaphongse K., Repetto R. Mathematical modelling of blood circulation in the liver // *IFMBE Proceedings.* – 2010. – No. 1 – P. 454–457.
26. Suh J.-K., Spilker R.L. Indentation analysis of biphasic articular cartilage: nonlinear phenomena under finite deformation // *J. Biomech. Eng.* – 1994. – Vol. 116. – P. 1–9.
27. URL: http://europa.eu.int/information_society/activities/health/docs/events/barcelona2005/ec-vph-white-paper2005nov.pdf.
28. Vedula S.R., Lim C.T., Lim T.S., Rajagopal G., Hunziker W., Lane B., Sokabe M. Role of external mechanical forces in cell signal mechanotransduction // *Biomechanics at micro- and nanoscale levels / ed. by H. Wada.* – World Scientific Publishing, 2007. – P. 172.
29. Watson J.D., Crick F. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid // *Nature.* – 1954. – Vol. 171 – P. 737–738.
30. Zougbedé S., Miller F., Ravassard P., Rebollo A., Cicéron L., Couraud P., Mazier D., Moreno A. Metabolic acidosis induced by *Plasmodium falciparum* intraerythrocytic stages alters blood–brain barrier integrity // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* – 2010. – Vol. 31. – P. 514–526.

BIOMECHANICAL APPROACH TO BILIARY SYSTEM MODELLING AS A STEP TOWARDS “VIRTUAL PHYSIOLOGICAL HUMAN” PROJECT

**A.G. Kuchumov, Y.I. Nyashin, V.A. Samartsev, V.A. Gavrilov (Perm, Russia),
M. Mesnard (Bordeaux, France)**

Because of complicated hierarchy of biological objects (molecules, cells, tissues, and organs) forming interconnected functional systems, the human body is one of the complex subjects of the scientific investigation. Technological breakthrough in the diagnostics and describing of *in vivo* processes and also development of mathematical models made possible an opportunity to obtain realistic simulations of normal and pathological events in the human body. Unfortunately, these are only separate results due to the difficulties described above. Nevertheless, now a more global problem facing the scientific community is to obtain new knowledge and gather older one for separate biological objects and human systems in order to create virtual model of human physiology. “Virtual physiological human” project started in 2005 unites the scientists from Europe, USA, and Australia. The project aims are:

- 1) explanation and description of physiological processes in the human body and pathological states and dysfunctions;
- 2) identification of disease biomarkers to obtain exact diagnosis;
- 3) development of innovative drugs;
- 4) individual approach in the treatment of each patient based on his/her personal properties and human body features to improve a therapy efficiency;
- 5) creation of complete virtual human model.

The given paper aims to substantiate a role of biomechanics in the creation of the biliary system model. The model is planned to be based on the computational biomechanics methods, experimental data on biological objects included in the system, MRI images determining a unique patient anatomy, and also on the multi-scale modelling.

As an initial step in the realizing of the model in the given paper, there is presented a review of the biliary system anatomy including the liver, the system of biliary ducts, the gallbladder, and the sphincter apparatus. The bile hydrodynamics of the bile in norm is considered; also functions of the liver and its constituents at various scales from macro- to nano- are reviewed. The review of different papers on the biliary system biomechanics is presented.

Key words: biliary system, liver, multi-scale approach.

Получено 21 марта 2011